4 EPIADRIAMYCINE HAUTES DOSES + GM-CSF + CYCLOPHOSPHAMIDE

I. RESUME DU PROCOTOLE

- Essai ouvert, incontrôlé visant à déterminer "Maximum Dose Intensity" d'Epirubicine en association avec du Cyclophosphamide, définie comme la quantité de ces drogues/unité de temps qui peut être administrée avec stimulation médullaire par du GM-CSF (permettant diminuer durée nadir neutropénie granulocytes $< 200/mm^3$ pendant < 5 jours).

- Augmenter alternative des doses de Cyclophosphamide et d'Epirubicin à partir de
300 $mg/m^2/W$ et 60 $mg/m^2/W$ ----> MTD
Une cohorte de 6 patientes est étudiée à chaque niveau de dose. La dose de GM-CSF reste constante tout au long de l'étude.

II. OBJECTIFS

1. Déterminer la "maximal-dose intensity d'Epirubicine en association avec du cyclophosphamide, définie comme la quantité drogues/unité de temps qui peut être administrée avec stimulation médullaire par du GM-CSF (objectif diminuer durée neutropénie $< 200/mm^3$ < 5 jours).

2. Evaluer le "Safety Profil" d'une chimiothérapie avec intensification de doses association de l'Epirubicine etdu Cyclophosphamide.

3. Evaluer le "Safety Profil" du GM-CSF administré dans cette association.

4. Evaluer l'activité en terme de taux de réponse et de durée de rémission avec ce schéma de chimiothérapie.

CRITERES DE SELECTION

Critères d'inclusion

1. Cancer du sein histologiquement prouvé, métastases à distance (stade IV) ou recurrence locorégionale après mastectomie curage axillaire.

2. Au moins une lésion néoplasique mesurable (uni ou bidimension) par ex. physique et/ou radiologique.

3. Age : entre 18 et 65 ans.

4. Performance status 0,1,2 (selon ECOG)

5. Neutrophiles > 2000 et plaquettes > 100000.

6. Fonction hépatique correcte : bilirubine totale < 1,5 mg/dl et GOT (3x valeurs limites sauf si anomalies GOT attribuees à des métas. hépatiques; fonction rénale normale : créatinine < 1,2 mg/dl ou clearance créatinine > 80 ml/min.

7. Radiothérapie ant. autorisée.

8. Hormonothérapie ant. autorisée.



2021515676

10. La patiente présente des troubles neurologiques ou autres pouvant rendre un suivi correct difficile.
11. La patiente a été traitée par des progestogènes les 6 derniers mois précédant l'inclusion de l'étude, à l'exclusion d'un contraceptif oral.
12. La patiente a un autre cancer simultané, à l'exception d'un cancer in situ du col de l'utérus et d'un épithélioma de la peau traité.
13. La patiente présente un cancer du sein controlatéral.

BILAN PREALABLE A LA RANDOMISATION

En préopératoire : bilan d'extension complet

1. Stadification clinique TNM
2. Mammographie
3. Marqueurs tumoraux CA 15.3, CEA
4. Thorax, ECG
5. Biologie :
   - Hémogramme avec formule leucocytaire et réticulocytes
   - Tests hépatiques : bilirubine directe et indirecte, GOT, GPT, gammaGT, phosphatases alcalines.
   - Tests inflammatoires : VS, CRP, ---
   - Ionogramme
   - Urée et créatinine sanguine.
6. Echographie et/ou CT scan hépatique
7. Scintigraphie osseuse + RX si points d'hyperfixation

En postopératoire

1. Grade histologique de la tumeur
2. Examen histo d'au moins 8 ggl tous négatifs)
3. Taux RO, RE.

NB : Si suspicion lésion cérébrale CT scan.

FOLLOW-UP

. Une consultation 3 mois après mise en route d'un traitement adjuvant puis tous les 6 mois.
. Un bilan d'extension complet 1 x/an pendant 5 ans
. > 5 ans : suivi clinique 1x/an + mammographie.

Pour les patientes recevant du MPA, un échantillon de 10 ml de sérum sera prélevé à la fin du 3ème et du 9ème mois de traitement (échantillon congelé à - 20°C).